Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke

VERÄNDERUNGEN DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES DURCH EIN KOMPLEXSALZ

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günther Sakals

aus

Kürnach

Würzburg, 24. Jan. 1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. Franke

VERÄNDERUNGEN DES SÄURE-BASEN-HAUSHALTES DURCH EIN KOMPLEXSALZ

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günther Sakals

aus

Kürnach

Würzburg, 24. Jan. 1980

Referent: Professor Dr.med. W. Gross

Koreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Dekan: Professor Dr. med. K.H. Wulf

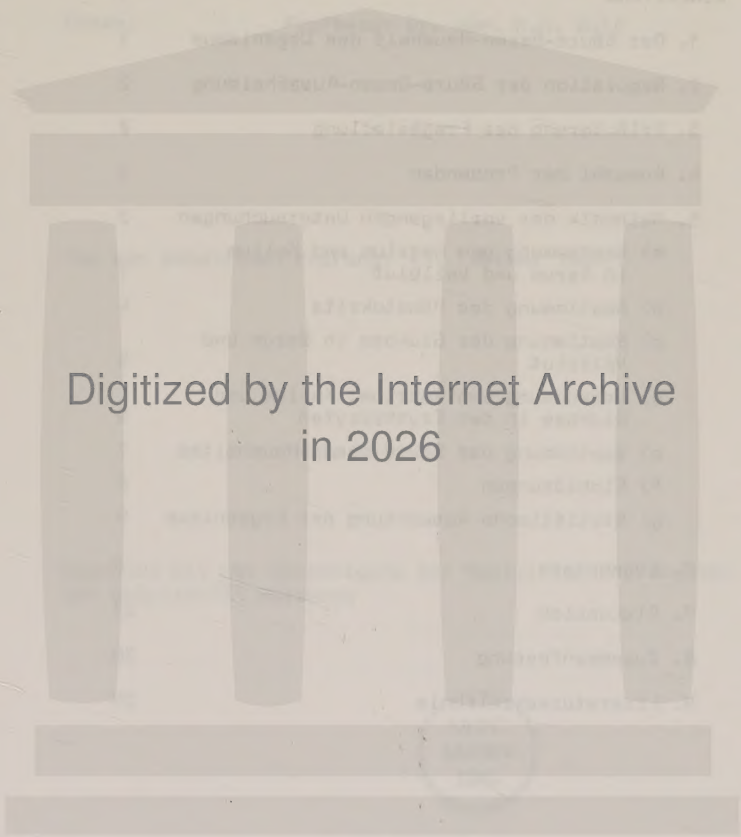
Tag der mündlichen Prüfung: 27. Februar 1980

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
1. Der Säure-Basen-Haushalt des Organismus	1
2. Regulation der Säure-Basen-Ausscheidung	2
3. Erläuterung der Fragestellung	2
4. Auswahl der Probanden	3
5. Methodik der vorliegenden Untersuchungen	3
a) Bestimmung von Natrium und Kalium in Serum und Vollblut	3
b) Bestimmung des Hämatokrits	4
c) Bestimmung der Glukose in Serum und Vollblut	5
d) Berechnung von Natrium, Kalium und Glukose in den Erythrozyten	6
e) Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes	7
f) Eichlösungen	8
g) Statistische Auswertung der Ergebnisse	9
6. Ergebnisse	9
7. Diskussion	23
8. Zusammenfassung	28
9. Literaturverzeichnis	29



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0065

EINLEITUNG

1. Der Säure-Basen-Haushalt des Organismus ist in seinen Grundlagen bereits seit über 50 Jahren bekannt. Methodologische Fortschritte, die vereinfachend in kürzerer Zeit Meßdaten über den Säure-Basen-Haushalt ermöglichen, waren Anlaß zu wachsender Beachtung, zumal Störungen dieses Regulationssystems des Organismus häufiger auftreten, als angenommen wird.
   Der Stoffwechsel unseres Organismus führt ständig zu einem Überangebot von Säuren an die Körperflüssigkeit. Während in vitro automatisch die Zufuhr einer Säure zu einer wässerigen Lösung (mit Elektrolyten) zu einer Säuerung führen würde, reagiert ein gesunder Organismus nicht mit einer Acidose. Er schützt sich davor durch Regulationssysteme, die das Säure-Basen-Verhältnis im Gleichgewicht halten.
   Täglich werden etwa 40 - 60 mval Wasserstoffionen vom Stoffwechsel bei einer Nahrungszufuhr von 1-2 g Eiweiß pro kg Körpergewicht produziert. Diese Protonen werden in der Körperflüssigkeit abgepuffert. Zusätzlich zu der Bildung von H-Ionen entstehen relativ große Mengen von CO_2 durch die komplette Verbrennung von Kohlehydraten und Fetten. Obwohl CO_2 an sich ein Gas ist und keine H-Ionen enthält, wirkt es in der Körperflüssigkeit wie eine Säure, weil es sich im Gleichgewicht mit seiner hydratisierten Form $H_2O + CO_2 \longrightarrow H_2CO_3$, der Kohlensäure, befindet, einer schwachen Säure des extrazellulären Raumes. Ein Teil der Kohlensäure dissoziiert wiederum und gibt H^+-Ionen ab ($H_2CO_3 \Longleftrightarrow HCO_3 + H^+$). Das regulatorische System muß deshalb nicht nur für die Elimination der H^+-Ionen sorgen, sondern auch für die Entfernung der großen Mengen gebildeten Kohlendioxyds (CO_2) durch die Lungen, ohne dabei die Wasserstoffionenkonzentration (pH) des Blutes zu verändern.

2. Regulation der Säure-Basen-Ausscheidung

Ziel der Regulation ist es, die Wasserstoffionenkonzentration im Plasma konstant zu halten. Entsprechend der Henderson-Hasselbach'schen Gleichung ist:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3}{ac\ pCO_2} \quad \text{oder} \quad \frac{\text{Bikarbonat}}{\text{Kohlensäure.}}$$

Die rasch funktionierende Feinregulierung des Blut-pH-Wertes wird durch Variation des pCO_2 über die Atmung erreicht, während die Bicarbonatkonzentration hauptsächlich durch die Niere gesteuert wird. Sie hat die Aufgabe bei azidotischer Stoffwechsellage alles filtrierte Bicarbonat wieder rückzuresorbieren und außerdem im Stoffwechsel entstehende Säuren so gut als möglich als solche und nicht als Natrium-, bzw. Kaliumsalze auszuscheiden. Bei alkalotischer Stoffwechsellage wird von dem filtrierten Bicarbonat ein entsprechender Anteil nicht rückresorbiert, sondern ausgeschieden. - Die begrenzenden Faktoren für diese Nierenfunktion sind die Grenzwerte des pH in dem von ihr gebildeten Urin; für die Acidose gilt ein pH von 4,7, für die Alkalose von 8,2 als Grenzwert.

3. Erläuterung der Fragestellung

Grundsätzlich wird bei metabolischen Acidosen die Primärerkrankung oder Störung, welche zur Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes führte, zu behandeln sein, um dadurch das Säure-Basen-Gleichgewicht wiederherzustellen, bzw. aufrechtzuerhalten. Dies geschieht durch Ersatz der mangelnden Pufferkapazität für H^+-Ionen. Die Intensität der Therapie wird von der Dringlichkeit und dem Ausmaß der Störung abhängen.

Bei lebensbedrohlich Acidosen, bei denen eine Infusion angezeigt ist, werden "abrupte" oder "harte" Puffer be-

nötigt (z.B. $NaHCO_3$, Tris-Puffer), die durch direkte Bereitstellung von HCO_3 wirken, während zur Korrektur von Dysregulation "weiche" Puffer (z.B. Na-Lactat, Na-Citrat, Na-Acetat und andere) oral verabfolgt werden, die erst im Stoffwechsel aus den organischen Salzen Bicarbonat zur Verfügung stellen.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun überprüft werden, inwieweit auch der gesunde Organismus durch Zufuhr eines weichen Puffers - "Acetolyt" - ein Hexacalciumhexanatriumheptacitrat-Hydrat-Komplex, in seinem Säure-Basen-Haushalt beeinflußt werden kann

4. Auswahl der Probanden
Zur Durchführung meiner Versuche stellten sich freiwillig 8 weibliche und 22 männliche Probanden zur Verfügung. Das Durchschnittsalter betrug 26 Jahre. Alle Personen waren gesund, Hinweise auf Allergien irgendeiner Art lagen nicht vor.

5. Methodik der vorliegenden Untersuchungen
Der Versuchszeitraum erstreckte sich auf 8 Tage. Nach der Bestimmung des Nüchternwertes am ersten Tag nahmen die Probanden dreimal täglich nach den Mahlzeiten einen Meßlöffel, ca. 2,5 gr des Granulats in Flüssigkeit gelöst, ein. Am dritten und am fünften Tag wurden erneut Nüchternwerte, jetzt aber unter medikamentöser Belastung, gemessen. Vom fünften Tag ab wurde das Präparat nicht mehr eingenommen. Am achten Tag erfolgte erneut eine Messung des Nüchternwertes.

a) Bestimmung von Natrium und Kalium in Serum und Vollblut

Die Bestimmung von Natrium und Kalium erfolgte im Flammenphotometer "Eppendorf". Vor jeder Einzelmessung mußte das Photometer mit entsprechenden Standardlösungen geeicht werden, wodurch gegenseitige Beeinflussungen der Ionen bei der Bestimmung der Serumelektrolyte ausgeglichen wurden. Dieser

Standard eignet sich sowohl für Serum- als auch für Vollblutanalysen und enthält in 1000 ml 3,84 mval K und 143,5 mval Na.
Vor Gebrauch mußte der Standard entsprechend der Serumverdünnung für die Kaliumbestimmung auf 1:20 und für die Natriumbestimmung auf 1:200 verdünnt werden. Bei Kalium bedingt die Berücksichtigung der Verdünnung, daß die im Flammenphotometer abgelesenen Werte mit 10 multipliziert werden müssen.
Arbeitsmethode:
Bestimmung des Na- und K-Gehaltes im Serum:
Das gewonnene Venenblut wurde 5 Minuaten bei 5000 U/min abzentrifugiert, 0,5 ml des erhaltenen Serums abpipettiert und mit 9,5 ml Aqua tridest versetzt, so daß eine Verdünnung von 1:20 für die Kaliumbestimmung vorlag.
Von dieser Lösung wurde eine weitere Verdünnung auf 1:200 hergestellt, indem 1 ml der Lösung 1:20 auf 10 ml Aqua tridest aufgefüllt wurde. Mit dieser Verdünnung wurde das Natrium im Serum bestimmt.
Bestimmung des Na- und K-Gehaltes im Vollblut:
0,5 ml Blut wurden sofort nach der Entnahme mit Aqua tridest auf 100 ml aufgefüllt, so daß eine Verdünnung von 1:200 entstand. Es trat sofortige Hämolyse der Erythrozyten ein.

b) Bestimmung des Hämatokrits

Frisch entnommenes Venenblut wurde in heparinisierte Glaskapillaren aufgezogen und an einem Ende verschmolzen. Nach vierminütigem Zentrifugieren in der Mikrohämatokritzentrifuge bei 10 000 U/min erfolgte die Ablesung des Hämatokritwertes mit Hilfe des Hawksley-Readers.

c) Bestimmung der Glukose in Serum und Vollblut

Die Bestimmung der Glukose in Blut und Serum erfolgte mit Hilfe der "Biochemica Test Combination" der Firma Boehringer und dem Photometer "Eppendorf". Dieser Apparat war mit einem Registrierschreiber versehen, so daß die ermittelten Werte fortlaufend automatisch auf geeichtes Papier aufgezeichnet werden konnten. Die für das Photometer verwendeten Glasküvetten, in denen die Bestimmungsreaktion ablief, hatte eine Schichtdicke von 1 cm. Die Küvetten wurden mit Hilfe eines wasserdurchströmten Küvettenhalters auf einer konstanten Temperatur von 25 ^{0} C gehalten. Die Wellenlänge des Meßstrahlganges betrug 366 nm, die Messung erfolgte gegen Luft.

Prinzip:

Glukose wird in der durch Hexokinase katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu Glukose-6-Phosphat (P-6-P) phosphoryliert.

$$\text{Glukose} + \text{ATP} \rightleftarrows \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

Durch das Enzym Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase wird G-6-P in Gegenwart von NADP in Glukonat-6-P überführt.

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^{+} \rightleftarrows \text{Glukonat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^{+}$$

Die aus NADP entstehende NADPH-Menge ist äquivalent der G-6-P- bzw. Glukosemenge.

Arbeitsweise:

Da das Blut nicht sofort nach der Entnahme auf seinen Glukosegehalt bestimmt werden konnte, mußte mit 0,33 M Perchlorsäure enteiweißt werden, wobei in 1 ml Serum 0,1 ml der Säure gegeben und durch mehrmaliges Aufsaugen und Ausblasen der Pipette gut gemischt wurde. Schließlich wurde die Suspension 5 min. lang bei 5000 U/min abzentrifugiert, der Überstand abgegossen und im Kühlschrank aufbewahrt.

Auf gleiche Weise erfolgte das Enteiweißen des Blutes.

Bestimmungsansatz:

Nacheinander wurden folgende Lösungen in die Küvetten pipettiert:

Lösung 1	- 2,60 ml (0,3 M Triäthynolaminpuffer, pH 7,5 0,004M $MgSO_4$
Überstand	- 0,20 ml
Lösung 2	- 0,10 ml (0,012 M NADP)
Lösung 3	- 0,10 ml (0,016 M ATP)

Bei Lösung 3 erfolgte gründliches Mischen mit einem automatischen Rührgerät und Ablesen der Extinktion E_1. Als nächstes wurde hinzupipettiert:
Suspension 4 - 0,02 ml (1mg HK/ml; 2 mg G-6-PDH/ml). Nach ca. 5 Minuten las ich, nachdem die Linearität der Aufzeichnung deutlich zu erkennen war, die Extinktion E_2 ab. Aus der Differenz der beiden Extinktionen E_1 und E_2 ließ sich dann der Gehalt c an Glukose im Serum bzw. im Vollblut bestimmen.

$$E_2 - E_1 = E$$

$$E_{366nm} \times 893,5 = c \text{ (mg/100 ml)}$$

d) Berechnung von Natrium, Kalium und Glukose in den Erythrozyten

Mit Hilfe der gefundenen Werte für Natrium, Kalium und Glukose in Serum und Vollblut läßt sich nun mit Hilfe des Hämatokrits der Gehalt an Kalium, Natrium und Glukose auf folgende Weise in den Erythrozyten bestimmen:

$$G_E = \left(G_B - G_S \left(1 - \frac{H}{100} \right) \right) \frac{100}{H} \quad \text{(mval/l)}$$

wobei bedeutet:

G_E = Gehalt der Erythrozyten

G_B = Gehalt des Vollblutes

G_S = Gehalt des Serums

H = Hämatokrit

e) Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes

Der Säure-Basen-Gehalt des Blutes wurde nach dem Mikroverfahren nach "Astrup" mit dem Radiometer "Copenhagen" und dem Nomogramm nach Siggaard-Andersen ermittelt. Durch Punktion des Ohrläppchens bzw. der Fingerkuppe mit einem Hämostilett erhielt ich das für diese Methode erforderliche Kapillarblut. Es wurde in heparinisierte Röhrchen aufgesaugt, sofort verschlossen und mit Hilfe eines Magneten gut vermischt. So konnte das Blut ohne wesentliche pH-Änderung bis zu zwei Stunden im Kühlschrank bei 4^{o} C gelagert werden.

Die drei pH-Messungen, der aktuelle pH, der high pCO_2 pH und der low pCO_2 pH, erfolgten elektrisch in einer Meßkapillare gegen eine Kalomelelektrode. Hierfür genügte jeweils 0,1 ml des abgenommenen Blutes.
Vor jeder Bestimmung erfolgte die Eichung mit zwei Pufferlösungen, die den zu erwartenden Meßbereich in etwa einschlossen. Anschließend wurde die Blutprobe in die waagerechte Mikroelektrode gesaugt und mit der Bezugselektrode in Verbindung gebracht. Daraufhin erfolgte der ablesbare Ausschlag am Gerät.
Die übrigen Proben wurden vor der Messung, die mit Wasser auf Körpertemperatur aufgeheizt waren, eingebracht. Aus zwei Gasflaschen mit 4 % bzw. 8 % Kohlendioxyd, der Rest war Sauerstoff, strömte das Gasgemisch über eine feuchte Kammer, in der es aufgeheizt wurde und sich mit Wasserdampf absättigte. Die Blutproben, die drei Minuten von einem Motor zu Äquilibrierung durchgerüttelt wurden, kamen dann mit dem Gasgemisch in Kontakt. Die drei gemessenen Werte werden in einem Nomogramm markiert. Alle übrigen Werte des Säure-Basen-Haushaltes können nun berechnet und direkt abgelesen werden:

Tatsächlicher (actual) pCO_2 mm Hg des Blutes

Basenüberschuß (base excess) mval/l Blut
(wird für Blut mit pH 7,38 bei pCO_2 von 40 mm Hg als "0" definiert)

Pufferbase (buffer-base) mval/l Blut

(stellt den Überschußanteil an gebundener Säure oder Base im Blut dar und ist andererseits die Summe der Pufferanionen; abhängig von der Hämoglobinkonzentration)

Standard (Plasma) Bicarbonat mval/l Plasma

(d.h. Bicarbonat unter standardisierten Bedingungen gemessen: pCO_2=40 mm Hg; bei 38°C; völlig oxydiertes Hb, um nur die nicht respiratorische Seite des Säure-Basen-Stoffwechsels auszudrücken).

Aktuelles Bicarbonat (actual bicarb.) mval/l Plasma

Gesamtes CO_2 (total CO_2) mval/l Plasma

(gibt das Bindungsvermögen des Plasmas an).

f) Eichlösungen

Elektrolyte im Serum

Bei der Bestimmung der Serumelektrolyte muß die gegenseitige Beeinflussung der Ionen ausgeglichen werden. Hierzu ist die Herstellung von Eichlösungen notwendig. Mit ihnen wird das Flammenphotometer vor jeder Analyse geeicht. Diese Eichlösungen enthalten für die Serumanalyse:

KCl	0,28604 g
NaCl	8,38797 g
Aqua tridest ad	1000,0 ml.

Eine deratige Lösung enthält 3,84 mval/l Kalium und 131,8 mval/l Natrium. Vor dem Gebrauch wurde diese Lösung entsprechend der Serumverdünnung mit Aqua tridest im Verhältnis 1:20 verdünnt.

Elektrolyte im Vollblut

Für die Vollblutanalyse wurden folgende Eichlösungen verwendet:

KCl	3,81384 g
NaCl	4,57272 g
Aqua tridest ad	1,000,0 ml.

Auch diese Lösung, die 51,2 mval/l Kalium und 78,2 mval/l Natrium enthält, wurde vor Gebrauch verdünnt und zwar im Verhältnis 1:200 entsprechend der Verdünnung des Vollblutes.

Die weiteren Werte wurde im Autoanalyzer bestimmt.

g) Statistische Auswertung der Ergebnisse
Die gefundenen Ergebnisse wurden nach dem T-Test ausgewertet, wobei neben dem Mittelwert die statistische Signifikanz gegenüber dem Normalwert untersucht wurde. Bei einer medizinisch-biologischen Arbeit wird im allgemeinen ein signifikanter Unterschied dann als hinreichend betrachtet, wenn $2p < 0{,}05$ ist, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % entspricht.

6. ERGEBNISSE

Nach oraler Verabreichung des Präparates "Acetolyt" zeigte sich bereits am 3. Tag eine signifikante Veränderung des aktuellen Blut-pH mit Ansteigen der Werte im Sinne einer Alkalose. Am 5. Tag waren diese Werte leicht rückläufig. Nach Absetzen der Therapie am 5. Tag war eine Signifikanz am 8. Tag p.m. nicht mehr aufzuweisen. Dies würde bedeuten, daß es nur vorübergehend zu einer Alkalose kommt, der Organismus - wie schon in der Einleitung diskutiert - gleicht im Sinne der Gegenregulation diese Werte aus. Zieht man im Vergleich die weiteren Werte des Säure-Basen-Haushaltes, wie aktuelles PCO_2 heran, so gibt sich hier keine Signifikanz-Änderung der Werte im Serum. Der Basenüberschuß (+BE) dagegen ist nach dreitägiger Medikation deutlich erhöht, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 ‰. Auch hier findet sich vom 5. Tag an über den 8. Tag eine rückläufige Tendenz. Während am 8. Tag keinerlei Medikation erfolgte und hier bereits ein 3 Tage langes freies Behandlungsintervall vorliegt,

so muß ausgeführt werden, daß diese Verschiebungen am 5. Tag noch unter Therapie erfolgten. Gleichwertig verhält sich die Pufferbase am 3. und 5. Tag, wobei der Rückgang der veränderten Werte erst am 8. Tag nachzuweisen ist. In ähnlicher Weise, wie aus den Abbildungen hervorgeht, verhält sich auch das Plasma-Bicarbonat. Das aktuelle Bicarbonat und das Gesamt-CO_2 zeigen ihre signifikanten Veränderungen gegenüber dem Anfangswert auch noch am 5. Tag. Dies würde bedeuten, daß hier wiederum eine Pufferung zwischen respiratorischen und metabolischen Vorgängen vorliegt.

Die Serum-Elektrolyte Natrium und Kalium lassen unter der Behandlung, d.h. also 5 Tage lang einen ausgeprägten Effekt vermissen. Während das Natrium Werte zeigt, die innerhalb der statistischen Schwankungsbreite liegen, läßt das Kalium eine geringe Verminderung im Serum bis zum 8. Tag erkennen, die erst in der Leerperiode, d.h. nach Absetzen signifikant werden. Dies dürfte jedoch wegen der geringen Signifikanz nicht eindeutig zu verwerten sein, zeigt aber auf der anderen Seite auch, wie lange Elektrolyt-Verschiebungen nachhinken können; während nämlich die Pufferkapazität des Organismus bereits wieder seinen Ausgangswert erreicht, läßt das Kalium noch weitere Veränderungen im Sinne der Kompensation erkennen. Veränderungen der Elektrolyte Natrium und Kalium im Gesamtblut zeigen hier eine Vermehrung des Natriums insgesamt, die am 5. Tag signifikant ist, am 8. Tag den Ausgangswert wieder erreicht. Für das Kalium liegen in Analogie zum Serum hier die Zustände umgekehrt, während der Wert leicht ansteigend ist, aber keine Signifikanz am 5. Tag erreicht, ist am Ende der Versuchsdauer erst eine signifikante Verminderung zu sehen. Die Werte in den Erythrozyten erreichen jedoch weder für das Natrium noch für das Kalium aufgrund der Streubreite Signifikanzwerte.

Während das Calcium sich nicht verändert, zeigt sich beim Phosphor vorübergehend ein Ansteigen, was dann ebenfalls sich wieder vermindert. Von den weiteren untersuchten Laborwerten soll lediglich erwähnt werden, daß das Cholesterin unter Acetolyt eine signifikante Veränderung am 5. Tag erkennen läßt, die dann wieder ansteigt. Die Wirksamkeit des Präparates an sich läßt sich durch den Hämatokrit nachweisen.

Die einzelnen Meßwerte sind aus den Tabellen 1 und 2 zu ersehen.

Tabelle 1

		Leerwert	3. Tag	5. Tag	8. Tag
	CHOL.	227,59	-	209,81 p < 0,025-0,02	220,52 p < 0,20-0,10
Glucose	Se	115,36	-	118,60 p < 0,60-0,50	115,07 p < 0,70-0,60
Glucose	Bl	110,64	-	106,93 0,95	107,99 p < 0,80-0,70
Glucose	Ery	102,33	-	87,373 p < 0,40-0,30	86,076 0,30-0,20
HK		41,448	-	38,241 p < 0,001	39,724 p < 0,05-0,025
actual pCO_2 mm Hg		41,734	43,197 p < 0,30-0,20	43,693 p < 0,30-0,20	43,503 p < 0,30-0,20
base excess		- 1,4655	+ 1,0793 p < 0,001	- 0,33103 p < 0,10-0,05	- 1,2966 p < 0,80
buffer base		47,348	50,241 p < 0,01-0,005	50,179 p < 0,05-0,025	48,114 p < 0,70-0,60
plasma bicarb.		23,097	25,290 p < 0,001	24,069 p < 0,10-0,05	23,310 p < 0,70-0,60
actual bicarb.		23,524	24,924 p < 0,20-0,10	25,166 p < 0,02-0,01	24,452 p < 0,20-0,10
total CO_2		24,770	26,549 p < 0,10-0,05	26,539 p < 0,01	25,661 p < 0,30-0,20

Tabelle 2

	Leerwert	3. Tag	5. Tag	8. Tag
actual pH	7,3671	7,3950 $p < 0,01-0,005$	7,3788 $p < 0,40-0,30$	7,3650
low pCO_2 pH	7,470	7,5076 $p < 0,001$	7,4838 $p < 0,20-0,10$	7,4714
high pCO_2 pH	7,2901	7,3250 $p < 0,001$	7,3128 $p < 0,05-0,025$	7,2971 $p < 0,60-0,50$
Na_{Se}	142,10	-	142,59	141,09 $p < 0,30-0,20$
Na_{Blut}	77,276	-	83,121 $p < 0,001$	77,310
Na_{Ery}	- 14,168	-	- 7,9197 $p < 0,30-0,20$	-18,510 $p < 0,30-0,20$
K_{Se}	4,3624	-	4,2503 $p < 0,20-0,10$	4,1793 $p < 0,025-0,02$
K_{Bl}	46,548	-	46,597	44,645 $p < 0,02-0,01$
K_{Ery}	107,77	-	111,51	107,48
Ca	9,4907	-	9,4303 $p < 0,60-0,50$	9,4948
i. PHOSPH.	3,3452	-	3,6124 $p < 0,02-0,01$	3,2107 $p < 0,30-0,20$

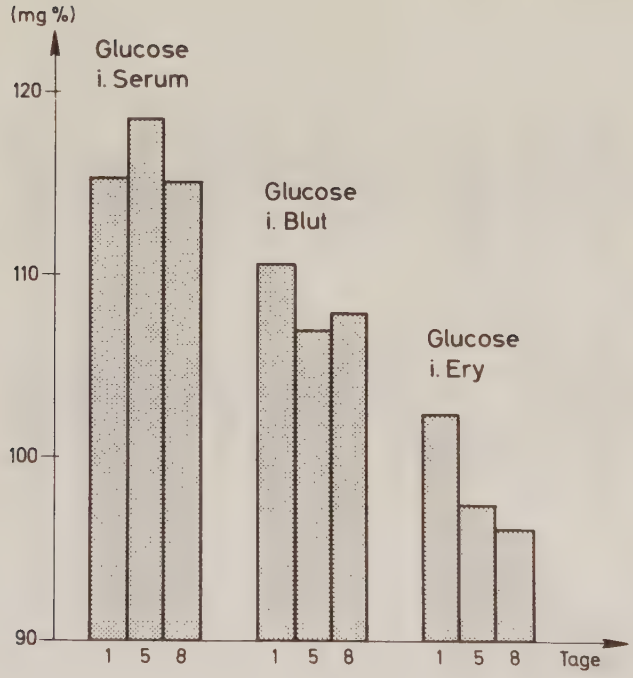


Abb. 1 zeigt im Serum ein Ansteigen der Glucose während sich in den Erythrozyten am 5. Tag ein Rückgang zeigt. Auch nach Absetzen der Therapie am 8. Tag läßt sich noch ein weiterer Rückgang in den Erythrozyten erkennen. Eine Signifikanz der Werte ließ sich nicht nachweisen. Da die Berechnungen im Serum und Erythrozyten über den Hämatokrit erfolgten, muß ausgeführt werden, daß ein Rückgang des Hämatokrits in signifikanter Weise am 5. Tag und auch noch am 8. Tag nachzuweisen war, so daß mit einem vermehrten Flüssigkeitseinstrom gerechnet werden muß.

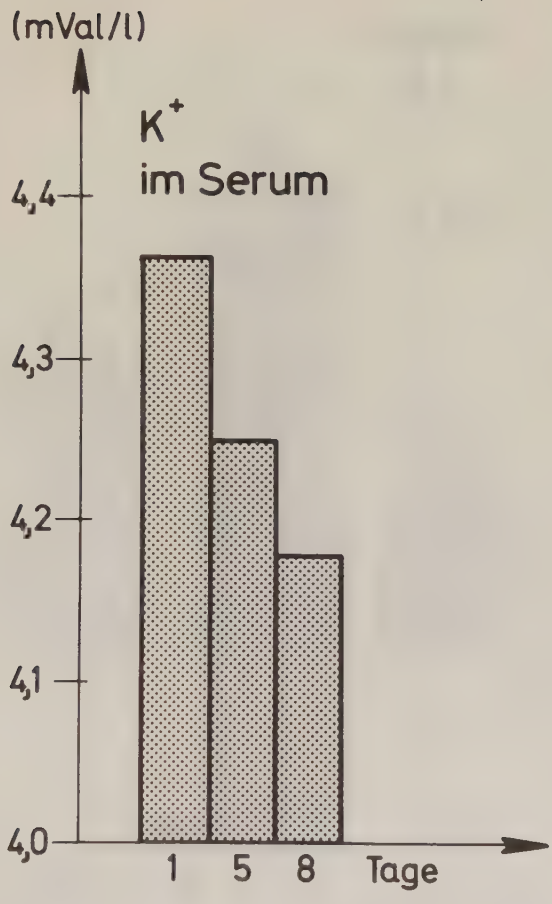


Abb. 2: Das Kalium im Serum vermindert sich unter Gabe des Acetolyts, verläßt aber nicht die Signifikanzschranke.

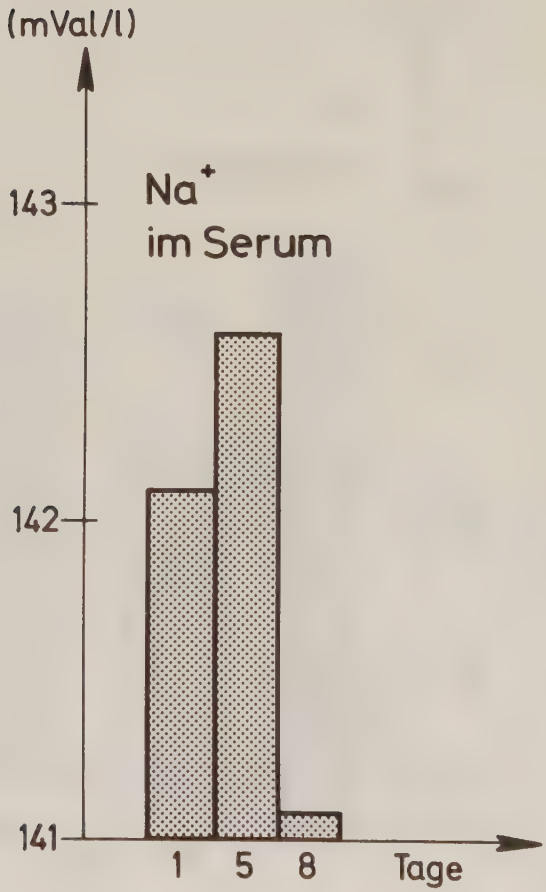


Abb. 3: Natrium im Serum bleibt innerhalb der Signifikanzschranke, die Abweichungen lassen sich nicht statistisch sichern.

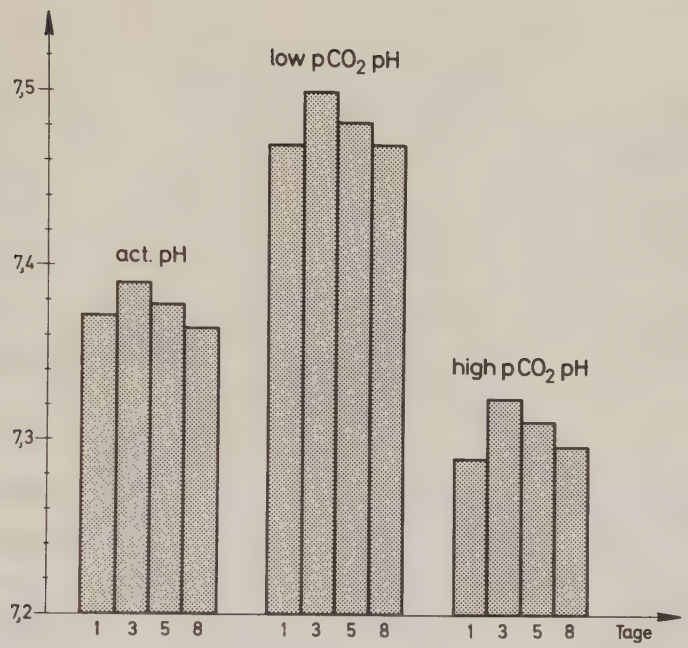


Abb.4: Das aktuelle pH läßt am 3. Tag einen signifikanten Anstieg erkennen, der am 5. Tag noch vorhanden ist, jedoch nicht mehr signifikant. Hier setzt also die Gegenregulation des Organismus ein. Für die anderen beiden Meßwerte gilt ein analoges Verhalten.

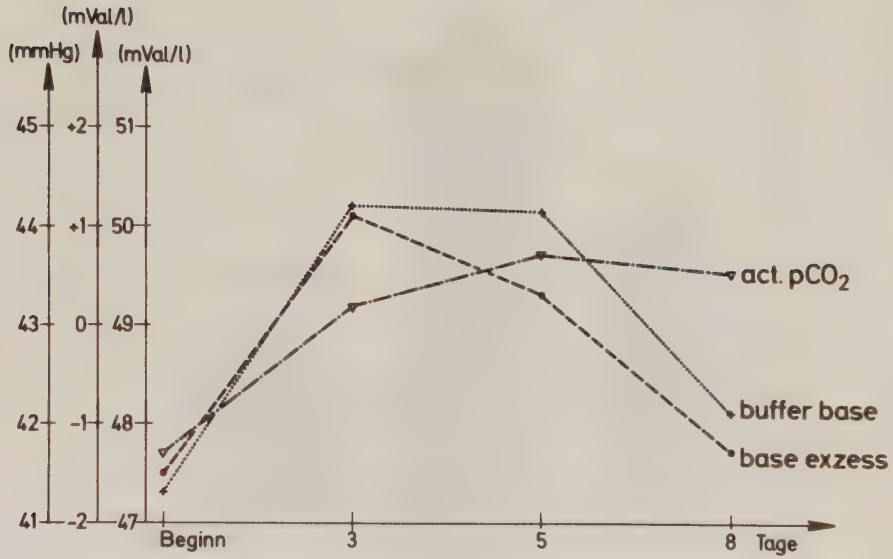


Abb.5: Entsprechend den Veränderungen des aktuellen pHs i.S. einer beginnenden Alkalose lassen auch die weiteren Meßwerte ein entsprechendes Verhalten erkennen. (Vergl. Tabelle)

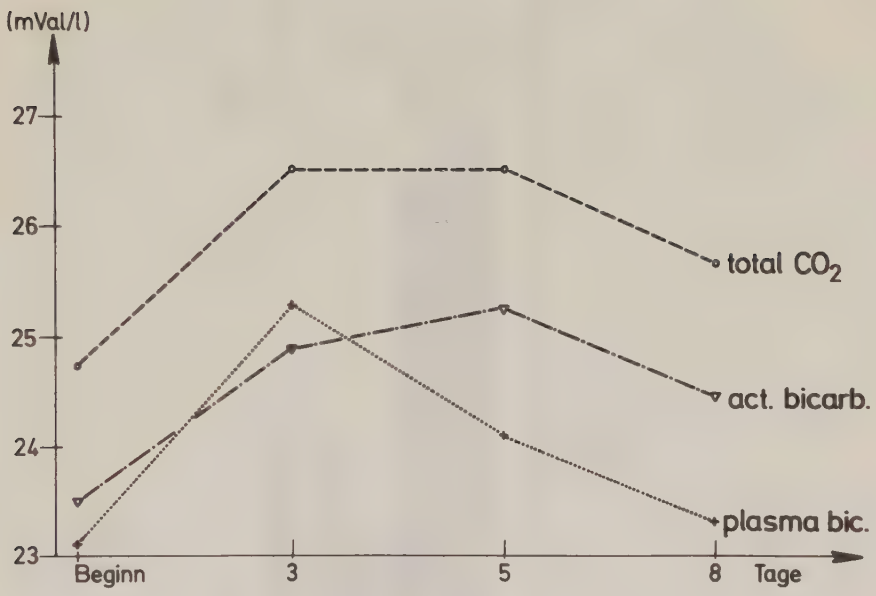


Abb. 6: Vergl. Abb. 5 .

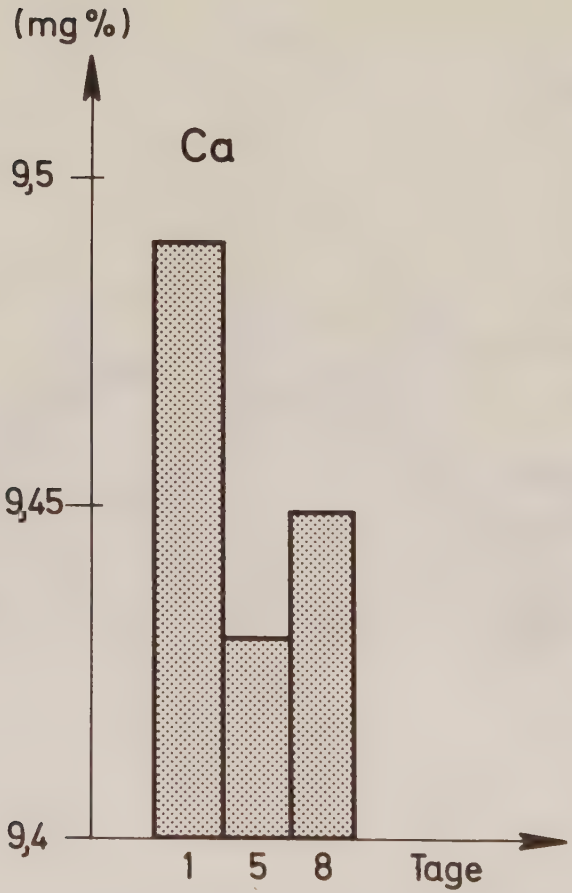


Abb. 7: Das Calcium im Serum zeigt bei den gesunden Probanden eine Verminderung, jedoch nicht die Signifikanzschrankenüberschreitung.

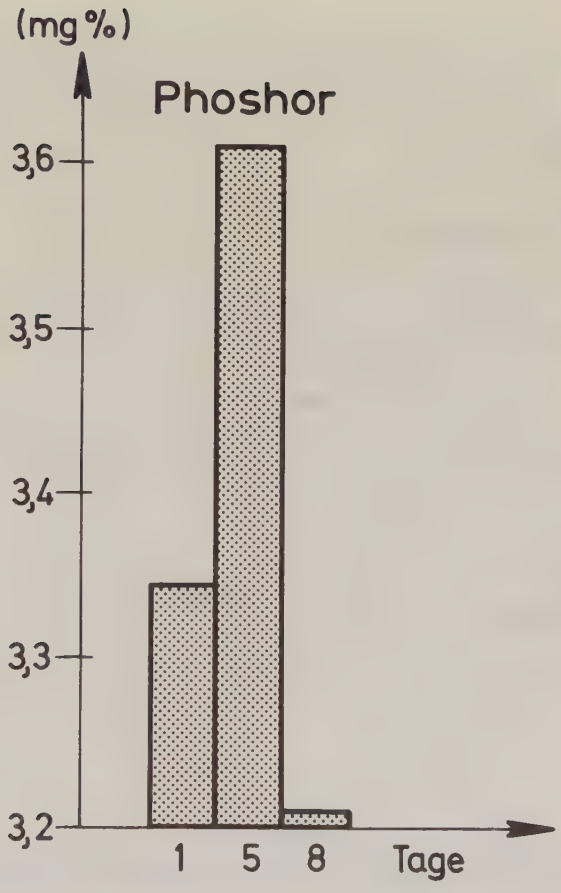


Abb. 8 Der Phosphor im Serum zeigt bei Gesunden einen Anstieg am 5. Tag, der die Signifikanzschranken überschreitet und sich dann wieder normalisiert.

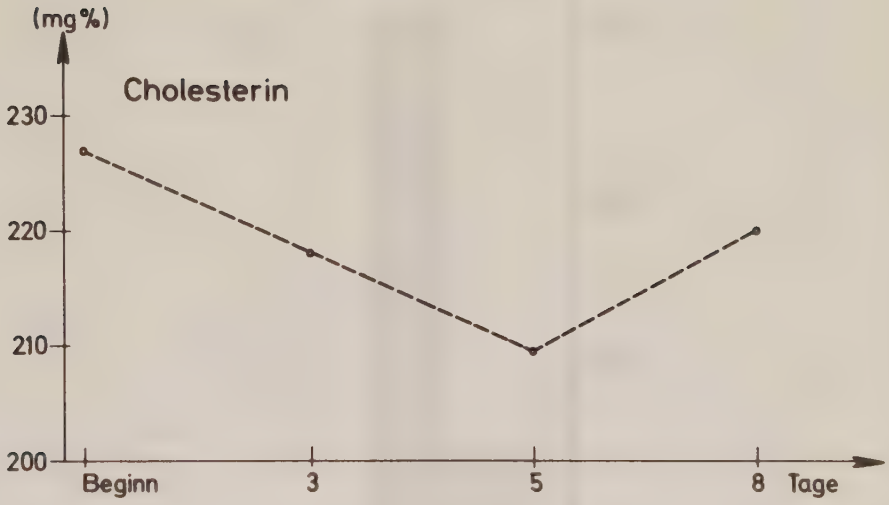


Abb. 9: Auffallend ist, daß das Cholesterin sich am 5. Tag signifikant vermindert, am 8. Tag ist diese Verminderung ausgeglichen.

7. DISKUSSION

Die im Verlauf einer progredienten Nephropathie auftretenden metabolischen Störungen haben durch die therapeutischen Möglichkeiten der Dauerdialysebehandlung und der Nierentransplantation eine andere Wertung erfahren. Elektrolytveränderungen, insbes. im Verlauf einer urämischen Osteopathie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, stehen dabei immer im Mittelpunkt der Betrachtungen. Auf der anderen Seite ist die Aufrechterhaltung des normalen Wasserstoff-Ionen-Milieus Voraussetzungen für jegliches Leben. Um derartige Regulationsstörungen abzufangen, verfügt der Organismus über verschiedene Mechanismen. Bei der Hyper- oder Hypoventilation werden unterschiedliche Mengen Kohlendioxyd abgegeben, wobei als Folge eine respiratorische Alkalose oder Acidose entstehen kann. Treten Verschiebungen des Wasserstoff-Ionen-Milieus aus anderen Gründen auf, werden sie als metabolisch bezeichnet. Metabolische Veränderungen können durch respiratorische kompensiert werden und umgekehrt (DOE; KRÜCK). Die größte Bedeutung als Kontrollorgan hat die Niere. Ihr stehen eine ganze Reihe verschiedener Mechanismen zur Verfügung, um zwischen Acidose oder Alkalose zu kompensieren. So kann die Bicarbonatrückresorbtion oder Ausscheidung, Veränderungen des Verhältnisses von Natrium und Phosphat zu Natriumbiphosphat im Harn und Austausch von H-Ionen mit den Natriumionen im Tubulus-Harn vollziehen. Weiterhin kann über die Bildung von Ammoniak in der Tubuluszelle ein Austausch gegen Natrium bewirkt werden. Für das Ionenmilieu ist insbes. der Kationengehalt in der intra-extrazellulären Flüssigkeit maßgebend. Das Standardbicarbonat, der Kohlendioxydpartialdruck und der pH-Wert des Blutes sind die üblichen Parameter. Sie gewähren einen Einblick in den Säure-Basen-Haushalt. So kann eine Beeinflussung über Aldosteron-Antagonisten erfolgen. Kombiniert man derartige Substanzen, z.B. Spironolactone mit diuretisch wirksamen Stoffen, so potenziert sich die Harnausscheidung. Einerseits kann dies erfolgen durch eine spezifische Wirkung auf die Niere, wobei hauptsächlich eine ver-

minderte Rückresorbtion im Tubulus eintritt, andererseits - was allerdings seltener ist - kann auch eine erhöhte Filtration im Glomerulum stattfinden. Zuweilen besteht neben der renalen eine extrarenale Wirkung auf das Gewebe.
Ferner können auch unspezifische Maßnahmen ebenfalls zur erhöhten Diurese führen. Hier sei als Beispiel die osmotische Diurese angeführt. Die wichtigste Anwendung finden Diuretika zur Ödemausscheidung. Vor allen Dingen wird dann Natrium eliminiert, wobei gleichzeitig auch Wasser mit ausgeschieden wird.

Im Laufe der letzten Jahre hat man sich mehr dem Problem der Acidose als dem der Alkalose gewidmet. SIMMERDINGER und DIETZEL stellten die große Bedeutung des Kaliumhaushaltes und der Alkalose bei der Intensivbehandlung fest. So ist beim Vorliegen einer metabolischen Alkalose nach kardiochirurgischen Eingriffen die Mortalität erhöht. Es treten vor allen Dingen Rhythmusstörungen auf und häufig ist auch die Darmmotorik gestört. WENZEL wies auf die Bedeutung der Alkalosen in der Chirurgie hin, die durch Säureverlust (Erbrechen und Sonden) oder durch Basenüberschuß bei mangelnder Alkalienzufuhr, z.B. bei Nierenversagen, bei Überangebot exogener Basen, z.B. bei Massentransfusionen, alkalische Infusionen oder reichliche Gabe von Antibiotika entsteht.

Auch die Wirksamkeit verschiedener Medikamente, wie das in der Gerontologie wichtige Digitalis, hängt vom Ionenmilieu ab. Tierexperimentelle Untersuchungen von HOCHREIN und LOSSNITZER zeigten, daß die Myokardfaser bei der Herzinsuffizienz verschiedener Ätiologie eine Abnahme des intrazellulären Kaliums und eine Zunahme des intrazellulären Natriums aufwies. Die Bedeutung

der schnellen Änderung und Wiederherstellung des Natrium- und Kalium-Gradienten während einer Arbeitsperiode des Herzens sind bekannt. Ionenverschiebungen verstärken deshalb die Herzinsuffizienz i.S. eines Circulus vitiosus. Bei der Digitalisbehandlung ist eine Potenzierung der Digitaliswirkung durch einen Mangel an intrazellulärem Kalium bekannt, wie sie bei der Herzinsuffizienz vorliegt. Sie kann frühzeitig zu den Symptomen der Überdigitalisierung führen.

Bei der Niereninsuffuienz spielt nicht nur der Kalium-Natrium-Quotient eine Rolle, sondern auch der Calzium-Phosphat-Koeffizient. Eine Indikation einer therapeutischen Beeinflussung der dann auftretenden metabolischen Acidose bei chronischer Niereninsuffizienz ist dann gegeben. Über die günstige Beeinflussung des Säure-Basengleichgewichts bei chronisch dekompensierter Niereninsuffizienz durch Hexacalziumhexanatriumheptacitrat-Hydrat-Komplex wurde von KOTZAUREK, GLET, EUCHENHOFER, OECHSLEN u.a. berichtet. Da Diuretika auf den Kalium-Natriumquotienten wirken und auch Mitteilungen über die Wirkung von Aldosteronantagonisten auf den Säure-Basenhaushalt vorliegen, war es nicht uninteressant, die Frage der Wirkung eines Komplexsalzes auf den Stoffwechsel zu untersuchen (Acetolyt).

Bei dem angegebenem Versuchansatz ist auffallend, daß schon am 3. Tag eine Verschiebung des Basenüberschusses, der Puffer-Base, des Plasmabicarbonats und des aktuellen pHs in signifikanter Weise zur alkalischen Seite hin zu beobachten war. Am 5. Tag war hier eine Rückläufigkeit innerhalb der Signifikanzgrenzen noch nachzuweisen, während am 8. Tag im Vergl. zum Ausgangswert kein Unterschied mehr erkennbar war. Im Gegensatz zu POGGLITSCH war unter den normalen Bedingungen unserer Probanden

das Calzium nicht signifikant beeinflußt, wir fanden im Gegensatz passager einen Anstieg des Phosphats. Signifikante Änderungen der Elektrolyte Kalium und Natrium, sowohl im Serum als auch in den Erythrozyten, konnten nicht nachgewiesen werden. Die Glucose ließ unter den hier angeführten Bedingungen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Es ist also festzustellen, daß Acetolyt wohl nicht an die Membran gebunden wird und keinem Metabolismus an der Membran unterworfen wird. Auch an eine reversible Verbindung mit einem Trägermolekül (sog. Carrier-Mechanismus) ist abzulehen. Auch die Selektivität dieser Hemmung für das Natrium kann so eine Erklärung nicht finden. Es ist daher eher anzunehmen, daß Acetolyt i.S. einer Pufferung wirkt, die, nach dem was einleitend gesagt worden ist, durch Eigenregulation des gesunden Organismus nach 3 - 5 Tagen abgefangen wird. Wäre dies nicht der Fall, wäre an eine Verknüpfung zwischen dem Säure-Basen-Haushalt und dem Kaliumhaushalt zu denken, bzw. wäre dieser zu postulieren. Aufgrund der hier mitgeteilten Untersuchungen ist dies nicht der Fall. Eine Hypokaliämie müßte dann mit einer metabolischen Alkalose einhergehen und eine Hyperkaliämie mit einer metabolischen Acidose. Ich konnte hier aber Verschiebungen i.S. der Alkalose ohne entsprechende Elektrolytveränderungen beobachten. Auf der anderen Seite kann natürlich ausgeführt werden, daß die Untersuchungen nicht am Patienten durchgeführt wurden, die nicht mehr über den angegebenen Reglermechanismus verfügen können. Dieser Reglermechanismus ist bei Stoffwechselgeschädigten bereits ausgelastet.

Es ist anzunehmen, daß im distalen Tubulus bei der Alkalose mehr Kalium im Verhältnis zu H-Ionen gegen Natrium ausgetauscht werden. Hierdurch entsteht eine Hypokaliämie.

Eine Acidose ruft nach diesen Vorstellungen vermehrte H-Ionensekretion hervor und drängt somit die Kaliumausscheidung zurück, was zu einer Hyperkaliämie führt. Ebenso kann die Veränderung im Kaliumhaushalt primär sein und eine sekundäre Verschiebung im Säure-Basen-Status bewirken. Gerade diese Erörterungen entsprechen in der aufgestellten These einer Pufferung.

Das o.g. Phänomen hat seine Ursachen in einer Verschiebung der Ionen Natrium, Kalium und Wasserstoff zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Bei extrazellulärem Kaliummangel strömt Kalium aus den Zellen heraus. Im Austausch hierfür gelangen Natrium und H-Ionen hinein und verursachen so eine intrazelluläre Acidose bei extrazellulärer Alkalose (GROSS). Bei Vorliegen eines Kaliumüberschusses im Serum verschiebt sich das System in die entgegengesetzte Richtung. Auch hier kann die Veränderung im Säure-Basen-Haushalt primär sein und eine reaktive Änderung der Kaliumverteilung bewirken. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese fanden v.BUBNOFF und RIECKER bei extrazellulärer Alkalose eine erhöhte Kaliumkonzentration in den Erythrozyten.

Für eine weitere Ummauerung der Pufferungsthese sprechen die Arbeiten von SPECH und SEMMLER. Sie untersuchten das Verhältnis von Kalium und Glukose im Serum und in den Erythrozyten nach Gabe verschiedener Diuretika. Deren Ergebnisse deuteten darauf hin, daß mit dem Kaliumaustausch zusätzlich auch ein Gegenaustausch von Glucose zwischen Serum und Erythrozyten verknüpft ist. Im Gegensatz zur Wirkung von Aldactone und Diuretika liegt hier ein deutlich differentes Prinzip vor.

8. ZUSAMMENFASSUNG

D.h. Hexacalzium-hexanatrium-heptazitrathydrat-Komplex wird heute in der Behandlung nephrogener metabolischer Acidosen angewandt. Bei Gesunden zeigt sich daß es zu pH-Verschiebungen innerhalb der ersten drei Tage kommt, die bis zum fünften Tag einer deutlichen Rückregulation unterliegen. Drei Tage nach Absetzen der Therapie ist es zu einem Rückgang gekommen. Weder Literaturhinweise noch eine Erklärung konnten für den Abfall des Cholesterins gefunden werden. Dies muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. BERGER, H. — In: Elektrolytes and Cardiovascular decease, ed. by Bajusa, E. Vol. 2 Basel-New York 1966, 7 - 44

2. BUBNOFF, M. v. u. G. RIECKER — Elektrolytbefunde in Erythrozyten bei Alkalose und Hypokaliämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68. Tagg. S. 681 (1962)

3. DOE, R.P. — Metabolic acidosis-mondiaetie Arch. intern. Med. 116, 717 (1965)

4. EUCHENHOFER, M., H. WÜRZ, E.Streicher — Ein Hexacalcium-hexanatrium-heptacitrat-hydrat-Komplex zur Behandlung der renal bedingten metabolischen Acidose. Med. Welt, 21, 1813 (1970)

5. GLET, F. — Behandlung urämischer Acidosen. MMW, 22, 861 (1971)

6. GROSS, W. — Änderungen biologischer Transportmechanismen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, 688 (1966)

7. GROSS, W. — In: Diureseforschung, Thieme-Stuttgart, 1967;Änderungen des Kaliums und der Glukose im Serum und in den Erythrozyten nach peroraler Medikation verschiedener Diuretika.

8. HOCHREIN, H., LOSSNITZER — Beziehungen des Myokardstoffwechsels zur Herzinsuffizienz. MMW 110, 53-58 (1968)

9. KOTZAUREK, R. H. PALL P. DCHMIDT F. WIDHALM — Über klinisch-therapeutische Erfahrungen bei chronischer Niereninsuffizienz mit metabolischer Acidose und Phosphatretention. Wien.Med.Wschr. 13, 246 (1971)

10. KRÜCK, F. R. HILD — Die Aldosteron-antagonistischen Spironolactone. Klin.Wschr. 38, 962 (1960)

11. KRÜCK, F., R. HILD, H. BRECHT, H.DITTRICH, M. HERTL, W.HOFFMEISTER, W. LEPPLA, A.NEUMYER, E. SCHÄFER
Aldactone bei der Behandlung der dekompensierten Leberzirrhose. Klinische Anwendung der Aldosteron-Antagonisten. Thieme-Verlag, Stuttgart 1962

12. KRÜCK, F.
Aldosteron: Regulation, Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik. In: Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, BÜCHERL, E.S., KRÜCK, F., LEPPLE, W., SCHELER, F., Schattauer-Verlag, Stuttgart 1968 S. 199

13. KRÜCK, F.
Pathophysiologie und klinische Pharmakologie des Oedems. Fortschr. Med. 80, 542 (1962)

14. OECHSLEN, D., D. WEINGARD, R. KLUTHE
Die Behandlung der metabolischen Acidose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Wien.Med.Wschr. 35, 613 (1971)

15. POGGLITSCH, H. H. SCHABASI
Erfahrungen mit einem Hexacalcium-hexanatrium-heptacitrathydrat-Komplex (Acetolyt) bei der Behandlung nephrogener Acidosen. Med. Klin. 68, 206-211 (1973)

16. SIGGAARD-ANDERSEN, O.
Blood Acid-Base Alignement Nomogram. Scales for pH, pCO_2, Base Excess of whole Blood of Different Haemoglobin Condentrations, Plasma Bicosbonate and Plasma Total - CO_2.
Scand. I. Clin. Lab. Invest. 15, 211 (1963)

17. SIGGAARD-ANDERSEN, O.
The Acid-Base Status of Blood. Williams & Wilkins, B ltimore 1964

18. SIGGAARD-ANDERSEN, O. K. ENGEL
A New Acid-Base Nomogram. An improved Method for the Calculation of the Relevant Blood Acid-Base Data. Scand.I.Clinic.Lab.Invest. 12, 177 (1960)

19. SIGGAARD-ANDERSEN, O. — The pH, log pCO_2, Blood Acid-Base Nomogram Revised. Scand.I.Clin.Lab.Invest. 14, 598 (1962)

20. SIGGAARD-ANDERSEN, O.; K. ENGEL; K. JORGENSEN; P. ASTRUP — A Micromethod for Determination of pH, Carbon Dioxide Tension, Base Excess an Standard Bicarbonate in Capillary Blood. Scand.I.Clin.Lab.Invest. 12, 172 (1960)

21. SIMMERDINGER, H.J.; W. DIETZEL — Die metabolische Alkalose während der Intensivbehandlung. (persönliche Mitteilung)

22. SPECH, H.J.; W. SEMMLER — Inaugural-Dissertation Würzburg 1967 (persönliche Mitteilung)

23. WENZEL, M. — Metabolische Alkalosen in der Chirurgie. Dtsch.Med. Journal 347 (1970)

24. WITTENMEIER, K.W.; J. WERNER; R. BRECHT; M. STRAUCH — Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung der metabolischen Azidose im dialysefreien Intervall Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Zschr. für klin. Nephrologie und ihre Randgebiete, 1 (1973)

L E B E N S L A U F

Als zweiter Sohn des Landwirts Eduard Sakals und seiner Ehefrau Charlotte geb. Stawitz-Tabbert wurde ich,Günther Sakals,am 13.3.1943 in Heinrichswalde,Ostpreussen,geboren.

1950 kam ich in Göttingen auf die Volksschule,die ich bis 1955 besuchte.Anschließend bestand ich die Aufnahmeprüfung auf das ebenfalls in Göttingen befindliche mathematisch- naturwissenschaftlich- neusprachliche Felix-Klein-Gymnasium,wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1965 - 1967 leistete ich meinen Wehrdienst ab.Danach begann ich das Studium der Zahnheilkunde in Würzburg wo ich 1971 die zahnärztliche Vorprüfung und 1974 die zahnärztliche Prüfung bestand.

Günther Sakals

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80